



## Università di Pisa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie

in Medicina e Chirurgia

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN

MEDICINA E CHIRURGIA

# **“RISCONTRO INCIDENTALE DI EMBOLIA POLMONARE IN TC ”**

Relatore: Prof. Davide Caramella

Candidato: Michele Marchini

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

## **0. INTRODUZIONE**

### **1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

#### 1.1 Epidemiologia

#### 1.2 Fattori di rischio

#### 1.3 Neoplasie: un'importante fattore di rischio per embolia polmonare

#### 1.4 Strategia diagnostica nell'embolia polmonare

### **2. EMBOLIA POLMONARE DI RISCONTRO INCIDENTALE (EPI)**

#### 2.1 Definizione

#### 2.2 Prevalenza generale

#### 2.3 Embolia polmonare di riscontro incidentale nei malati oncologici

##### 2.3.1 Prevalenza nei pazienti oncologici

##### 2.3.2 Caratteristiche cliniche dei pazienti con EPI

##### 2.3.3 Caratteristiche cliniche dei pazienti con EPI versus pazienti senza EP

##### 2.3.4 Caratteristiche cliniche dei pazienti con EPI versus pazienti con EP

#### 2.4 Localizzazione degli emboli nei pazienti con EPI

#### 2.5 Storia naturale dei pazienti con EPI

##### 2.5.1 Storia naturale dei pazienti con EPI versus pazienti senza EP

##### 2.5.2 Storia naturale dei pazienti con EPI versus pazienti con EP

#### 2.6 Approccio terapeutico ai pazienti con EPI e TEV asintomatico

### **3. MATERIALI E METODI**

#### 3.1 Ricerca dei pazienti

#### 3.2 Criteri di selezione dei pazienti

#### 3.3 Raccolta dei dati clinici dei pazienti

## **4. RISULTATI**

4.1 Caratteristiche generali del campione

4.2 Aspetti correlati e concomitanti al riscontro di EPI

4.3 Localizzazione degli emboli e concomitanza di TVP

4.4 Gestione immediata e follow-up dei pazienti

## **5. DISCUSSIONE**

## **6. CONCLUSIONI**

## **7. BIBLIOGRAFIA**

## 0. Introduzione

Ogni anno in Italia si verificano circa 65000 nuovi casi all'anno di embolia polmonare, (EP) con un incidenza stimata di 100 casi per 100000 abitanti all'anno. Tuttavia la reale incidenza del tromboembolismo polmonare è quasi certamente più grande di quanto questi numeri suggeriscono. I dati reali sull' EP sembrano essere sottostimati a causa di una discreta percentuale di pazienti in cui l'embolia polmonare viene diagnosticata al tavolo autoptico. Questa si riscontra infatti nel 12 - 15% dei riscontri autoptici nei pazienti ospedalizzati [1]. Spesso a causa della sua natura proteiforme, gli episodi di embolia polmonare mimano altre condizioni patologiche o possono addirittura rimanere misconosciuti. Gli emboli polmonari clinicamente silenti e riscontrati in maniera inaspettata sono stati definiti incidentali. A partire dalla decade appena trascorsa, il riscontro di embolia polmonare incidentale tramite metodiche di tomografia computerizzata (TC) è notevolmente incrementato. Questo aumento è correlato in maniera piuttosto stretta all'introduzione nella pratica radiologica delle apparecchiature TC multidetettore in grado di fornire all'analisi radiologica, una più elevata velocità di acquisizione, una migliore risoluzione spaziale, e un'aumentata capacità di visualizzare le diramazioni più periferiche dell'albero arterioso polmonare. I pazienti nei quali si è avuto il riscontro incidentale di embolia polmonare avevano indicazioni per l'esame TC diverse da quelle di dirimere il sospetto di embolia polmonare. Una recente meta-analisi ha stimato una prevalenza di questo

fenomeno in una popolazione generale di pazienti del 2.6% variando dal 1.2% nei pazienti ambulatoriali sino al 4% nei pazienti ospedalizzati, prevalenza che aumentava quando si selezionavano sotto gruppi di pazienti con un'età avanzata. [2] Il fatto che la prevalenza del riscontro di embolia polmonare incidentale (EPI) sia maggiore nei pazienti ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali e che aumenti con l'età non è un fatto sorprendente, poiché è noto come questi due elementi siano due importanti fattori di rischio per episodi di tromboembolismo venoso (TEV). Inoltre il riscontro di questo fenomeno è molto più frequente nei pazienti oncologici rispetto agli altri tipi di pazienti. Negli studi presenti in letteratura la maggior parte dei pazienti con diagnosi di embolia polmonare incidentale è composta da pazienti oncologici [3-13], un piccolo gruppo di pazienti appartiene alla traumatologia [14,15] mentre la restante parte presenta condizioni mediche eterogenee [16]. Tutto ciò può essere spiegato in virtù del fatto che le malattie neoplastiche sono riconosciute essere responsabili di un aumentato rischio di tromboembolismo venoso, e al fatto che i pazienti oncologici più di altri sono sottoposti ad un'importante quantità di indagini strumentali per la loro malattia di base. Il riscontro incidentale di embolia polmonare è stato studiato perciò, principalmente nella categoria dei pazienti oncologici, cercando di analizzarne le caratteristiche distintive, gli eventuali fattori predisponenti e le correlazioni con la prognosi. Questi studi hanno valutato i pazienti oncologici con riscontro incidentale di embolia, confrontandoli sia con pazienti senza episodi di TEV sia con pazienti affetti da TEV sintomatico. È noto dalla letteratura come quest'ultima categoria di pazienti presenti una prognosi peggiore in termini di sopravvivenza, di ricorrenza di episodi sintomatici di TEV e di sanguinamenti correlati alla terapia anti trombotica. In generale gli studi hanno valutato i pazienti con TEV sintomatico e asintomatico,

e da ciò è emerso che queste due categorie di pazienti sono paragonabili dal punto di vista della sopravvivenza, ricorrenza di episodi di TEV e sanguinamenti correlati alla terapia. Da queste evidenze ad oggi infatti i pazienti in cui si ha un riscontro incidentale di embolia polmonare ricevono provvedimenti terapeutici sovrapponibili a quelli dei pazienti sintomatici. Il presente studio ha analizzato un campione di pazienti che ha ricevuto una diagnosi di embolia polmonare riscontrata incidentalmente durante un esame TC, con il fine di valutarne le caratteristiche cliniche associate, gli aspetti relativi a localizzazione degli emboli, la concomitanza di trombosi venosa profonda e le conseguenze in termini di gestione terapeutica a breve e a medio termine.

## 1. Tromboembolismo Venoso TEV

### TROMBOSI VENOSA PROFONDA ED EMBOLIA POLMONARE

La trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare rappresentano le principali manifestazioni cliniche di un'unica entità, il TEV. La trombosi venosa profonda è la formazione di un coagulo di sangue all'interno di una vena profonda del corpo, che causa un'ostruzione parziale o completa all'flussso del sangue. L'embolia polmonare è caratterizzata invece da una ostruzione acuta, cronica o ricorrente di uno o più vasi arteriosi polmonari determinata, generalmente, da coaguli ematici mobili (emboli) derivanti dalla mobilitazione per intero o dalla frammentazione di coaguli ematici fissi (trombi) situati a livello del sistema venoso profondo dell'organismo (tromboembolia) o, più raramente, da fenomeni di

trombosi locale, cardiaca o polmonare autoctona. Inoltre, nelle embolie non trombotiche, i vasi polmonari possono essere occlusi da materiale estraneo alla normale composizione del sangue quale aria, grasso, frammenti tumorali, liquido amniotico, talco e cemento per artoplastica.

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il TEV rappresenta il terzo disordine cardiovascolare più comune nei paesi industrializzati, con un'incidenza di 1-2 su 1000 adulti ogni anno, un terzo dei quali si presenta con embolia polmonare [1,17]. In Italia l'incidenza è stimata intorno ai 100 casi per anno ogni 100 000 abitanti. L'incidenza di embolia polmonare risulta essere fortemente correlata all'età, essendo estremamente rara nei bambini (5 casi ogni 100 000) e crescendo in maniera esponenziale nella popolazione sopra i 75 anni (500-600 casi ogni 100 000 ); in questa stessa categoria l'incidenza è superiore negli uomini rispetto alle donne mentre è del tutto sovrapponibile nella popolazione con età inferiore [1,17].

## 1.2 FATTORI DI RISCHIO

L'embolia polmonare è correntemente considerata un evento risultante dall'interazione fra diversi fattori di rischio raggruppabili in Primari o Congeniti che fanno parte del background genetico dell'individuo e fattori di rischio Secondari o Acquisiti, fra questi vi sono anche condizioni mediche riconosciute ad alto rischio per tromboembolismo venoso. Spesso più di un fattore di rischio è presente,

dimostrando indirettamente che il TEV sia per sua natura un fenomeno multifattoriale. In alcuni casi, tuttavia non è dimostrabile nessun fattore rischio noto.

#### **TABELLA DEI FATTORI DI RISCHIO TEV**

##### **Condizioni Mediche**

- Scompenso cardiaco
- Sindrome nefrosica
- Infarto miocardico
- Ictus
- Sindrome da iperviscosità

##### **Fattori di Rischio**

##### **Secondari/Acquisiti**

- Pregresso TEV
- Immobilizzazione
- Età
- Neoplasia/Chemioterapia
- Obesità
- Trauma
- Chirurgia
- Gravidanza
- Fumo
- Catetere venoso centrale
- Contraccettivi orali/Terapia sostitutiva ormonale
- Lupus anticoagulans
- Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi



I fattori di rischio per TEV primari comprendono sia una riduzione dei livelli di proteine anticoagulanti sia un aumento del livello o funzionalità delle proteine procoagulanti. Deficit degli inibitori naturali della coagulazione come l'Antitrombina III, la Proteina C e la Proteina S rappresentano forti fattori di rischio per TEV ed embolia polmonare. Queste condizioni risultano rilevanti dal punto di vista del rischio ma sono di scarso impatto dal punto di vista epidemiologico, si stima infatti che siano responsabili solo dell'1% di tutti i casi di embolia polmonare [18]. Il Fattore V di Leiden e la Mutazione G20210A si ritrovano più frequentemente

#### **Fattori di Rischio Primari**

- Fattore V di Leiden
- Deficit proteina C
- Deficit proteina S
- Deficit Antitrombina III
- Deficit Plasminogeno
- Deficit Fattore XII
- Iperomocisteinemia
- Disfibrinogenemia congenita
- Displasminogenemia
- Mutazione G20210A della protrombina

associati a embolia polmonare ma anch'essi vengono riscontrati solo in una piccola percentuale dei casi [18].

Numerosi fattori di rischio acquisiti sono stati ad oggi identificati. La chirurgia, specialmente quella ortopedica, per interventi oncologici e la neurochirurgia producono un'importante aumento del rischio così come anche l'immobilizzazione, l'ospedalizzazione, la gravidanza, un'anamnesi positiva per TEV e la presenza nota o meno di una malattia tumorale.

### 1.3 NEOPLASIE: UN IMPORTANTE FATTORE DI RISCHIO PER EMBOLIA POLMONARE

Uno fra i più importanti e comuni fattori di rischio per TEV ed Embolia Polmonare è la presenza di una neoplasia; il rischio di sviluppare una Embolia Polmonare è infatti circa 7 volte più alto fra i pazienti con neoplasie che in quelli senza e globalmente circa il 10% di tutte le embolie polmonari sono secondarie ad una neoplasia nota [19]. Per converso un episodio di embolia polmonare rappresenta la prima manifestazione di neoplasia nel 4%-12 % dei casi e il rischio di neoplasia è aumentato da 3 a 4 volte nei pazienti che si presentano con un episodio di embolia polmonare non spiegabile dagli altri fattori di rischio. Quasi tutti i tumori sia solidi che ematologici sono stati associati con embolia polmonare, il rischio tuttavia varia fra i diversi tipi di neoplasie. Questo rischio sembra essere particolarmente alto fra i pazienti con neoplasie cerebrali, del pancreas, del polmone, dello stomaco, dell'ovaio e della prostata mentre appare essere ridotto per le neoplasie ematologiche e della mammella [20-23]. Sono stati inoltre condotti numerosi studi per valutare quali variabili cliniche fossero maggiormente predittive di embolia polmonare nei pazienti oncologici e quindi identificare quei pazienti a più alto rischio di sviluppare un evento clinicamente rilevante. Episodi sintomatici di TEV sono risultati essere più frequenti durante i primi 6 mesi dopo la diagnosi iniziale di neoplasia e il rischio variava con lo stadio di malattia risultando essere molto più alto negli stadi avanzati o metastatici rispetto agli stadi più precoci. Il trattamento chemioterapico e/o radioterapico concomitante o recente costituisce inoltre un ulteriore aumento del rischio [24]. Il verificarsi di un episodio di embolia polmonare è un'evenienza che ha importanti ricadute sulla morbidità e mortalità sui pazienti oncologici. Questi malati presentano un rischio di mortalità a causa di un evento

tromboembolico, 4 volte superiore rispetto ai pazienti non oncologici e anche la sopravvivenza in quelli che hanno sviluppato un episodio tromboembolico sintomatico risulta essere ridotta [25,26].

#### 1.4 STRATEGIA DIAGNOSTICA NELL'EMBOLIA POLMONARE

La diagnosi di embolia polmonare rappresenta a tutt'oggi una sfida per il medico. La ragione di ciò è fondamentalmente riconducibile al fatto che questa non può essere confermata o esclusa solo attraverso una valutazione clinica, non esistendo sintomi con un'elevata specificità, e all'ampio spettro di possibilità tramite le quali questa condizione può presentarsi, dall'asintomaticità allo shock cardiogeno. In generale la prima tappa di un processo diagnostico è quella di formulare il sospetto clinico che guiderà poi successivamente le scelte diagnostiche strumentali. Nell'embolia polmonare ciò può avvenire mediante l'utilizzo di tre validati sistemi di punteggio che permettono di stratificare i pazienti con sospetto di embolia polmonare in tre categorie di rischio (alto, intermedio, basso) e sono il Wells score, il Geneva score e il Pisa score. La misurazione dei livelli di D-dimero, prodotto dalla degradazione della fibrina permette inoltre di aumentare le probabilità di una diagnosi corretta e di evitare al paziente, qualora i risultati lo consentano, l'esecuzione di un esame di imaging [27]. Quando le circostanze indirizzano invece verso l'esecuzione di un esame Strumentale, l'Angio-TC dei vasi polmonari (CTPA) è considerata il metodo di scelta per confermare o escludere l'embolia polmonare [20].

## 2. Embolia Polmonare di Risccontro Incidentale

### 2.1 DEFINIZIONE

Un reperto incidentale in radiologia può essere definito come un'alterazione inattesa, imprevista, nell'ambito del quesito clinico per cui l'esame di imaging è stato acquisito. Quando il sospetto clinico di embolia polmonare è assente e il paziente esegue un esame TC che rileva un quadro suggestivo di embolia polmonare si parla di Embolia Polmonare Incidentale o Inattesa.

### 2.2 PREVALENZA

Negli ultimi anni il riscontro di Embolia polmonare Incidentale tramite indagini TC ha mostrato un progressivo aumento, questo è stato correlato soprattutto all'introduzione di apparecchiature TC multidetettore la cui alta velocità di acquisizione e l'elevata risoluzione spaziale hanno migliorato la capacità di visualizzare le diramazioni più periferiche dell'albero vascolare polmonare. Diversi studi a partire dalla prima metà degli anni '90 sono stati condotti per valutare la reale prevalenza in una popolazione generale di pazienti di questa condizione. Nei primi studi l'incidenza di EPI variava da 0.5% se l'esame era eseguito con apparecchiature TC convenzionali sequenziali sino al 1.5% con i macchinari TC spirali a singolo detettore [28,29]. Il primo studio effettuato invece con un macchinario TC multidetettore aveva riscontrato una incidenza di EPI nel 3,4% dei

soggetti [30]. Questi studi inoltre avevano inoltre fatto luce sul fatto che il riscontro di EPI era più frequente in determinate categorie di pazienti con alcune caratteristiche distintive. Tutti i soggetti a cui è stata riscontrata un'EPI avevano un'età superiore ai 50 anni, la percentuale dei riscontri di EPI in tutti gli studi era invariabilmente aumentata nei pazienti ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali così come lo era nei pazienti oncologici [31,32]. Un ulteriore studio condotto utilizzando un'apparecchiatura TC multidetettore solo su pazienti ospedalizzati ha riscontrato un'incidenza di EPI del 5.7%, dimostrando anch'esso un forte aumento del rischio con il crescere dell'età e con la presenza di una malattia tumorale, confermando l'assenza del riscontro di EPI nella fascia di età al di sotto dei 50 anni [33]. In una recente meta-analisi comprendente 12 studi e interessando più di 10 000 pazienti sia oncologici che non, è stata valutata una prevalenza media di EPI del 2.6% [2]. L'ospedalizzazione al momento dell'esecuzione dell'esame TC e la presenza di una malattia neoplastica mostravano ancora una volta un significativo aumento di prevalenza per EPI. Il risultato di questi studi ribadisce ulteriormente l'importanza della malattia neoplastica come fattore di rischio per embolia polmonare sia sintomatica che asintomatica [20-21] ed ha portato ad analizzare in maniera più approfondita il riscontro di EPI nella popolazione dei pazienti oncologici in termini di prevalenza, storia naturale, caratteristiche cliniche associate ed eventuali ricadute prognostiche.

<b>Studio(Anno)</b>	<b>Apparecchiatura TC utilizzata</b>	<b>Prevalenza/incidenza</b>	<b>Riferimenti</b>
Verschakelen JA et al (1993)	TC sequenziale	0.5%	28
Gosselin MV et al (1998)	TC spirale a singolo detettore	1.5%	29
Storto ML et al (2005)	TC Multidetettore	3.4%	30
Ritchie G et al (2007)	TC Multidetettore	5.7% (solo pz ospedalizzati)	33
Dentali F et al (2010) Meta-anal	TC Multidetettore	2.6%	2

## 2.3 EMBOLIA POLMONARE INCIDENTALE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

I pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale hanno un rischio aumentato di sviluppare episodi di embolia polmonare e il verificarsi di questi eventi spesso non è scevro da una significativa morbidità e mortalità [26]. Inoltre questa categoria di pazienti è frequentemente sottoposta a un'ingente quantità di esami di imaging che nella stragrande maggioranza dei casi includono esami TC, con le più diverse indicazioni: dal valutare l'estensione della malattia, la ricerca di metastasi e la risposta alla terapia. Per queste ragioni e per il sempre più diffuso utilizzo di apparecchiature TC multidetettore, il riscontro incidentale di embolia polmonare è divenuto sempre più comune in questo tipo di pazienti.

### 2.3.1 PREVALENZA DI EPI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

La prevalenza di embolia polmonare di riscontro incidentale nei pazienti oncologici è stata valutata in diversi studi condotti nella prima decade degli anni 2000. In uno studio retrospettivo del 2006 condotto da Gladish et al. [3] utilizzando un'apparecchiatura TC multidetettore ha riscontrato una prevalenza del 4.0% di

EPI (16/403) dei quali il 6% era costituito da pazienti ospedalizzati e il 3.8% da pazienti ambulatoriali. Altri studi dello stesso periodo anch'essi accomunati dall'utilizzo di tecnologia TC multidetettore, hanno valutato una prevalenza di EPI del 1.9% (15/787) in pazienti ospedalizzati, [4] del 2.6% (10/385) [5] e del 3.3% (13/397) quest'ultimo con percentuali relative del 6.8% fra i pazienti ospedalizzati e del 0.5% fra quelli ambulatoriali [6]. Il primo studio prospettico condotto con la tecnica Angio-TC polmonare (CTPA) che consiste nell'acquisire immagini dell'albero vascolare polmonare durante la fase in cui l'enhancement del mezzo di contrasto è massimo a livello arterioso polmonare, ha riscontrato un'incidenza di EPI nel 4.4% dei pazienti (18/407), il 6.4% di questi erano ospedalizzati al momento dell'esame e il 3.4% erano invece ambulatoriali [7].

<b>Studio(Anno)</b>	<b>Prevalenza/Incidenza</b>	<b>Ospedalizzati Vs Ambulatoriali</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Riferimenti</b>
Gladish et al(2006)	4.0% (16/403)	6.0% vs 3.8%	Retrospettivo	3
Rita Larici et al.(2007)	1.9% (15/787)	1.9% vs 0%	Retrospettivo	4
Sebastian et al (2006)	2.6% (10/385)	-	Prospettico	5
Cronin et al (2007)	3.3 (13/397)	6.8% vs 0.5%	Retrospettivo	6
Browne et al (2010)	4.4 (18/407)	6.4% vs 3.4%	Prospettico	7

Il risultato di questi studi indica come la prevalenza/incidenza di EPI nei pazienti oncologici possa variare sia rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti in studio sia rispetto alle modalità di acquisizione utilizzate. Risulta infatti una percentuale relativa di EPI invariabilmente maggiore nei pazienti ospedalizzati al momento dell'esame, rispetto a quella presente nei pazienti ambulatoriali e allo stesso tempo emerge che lo studio che ha rilevato una maggiore incidenza ha

utilizzato l'Angio-TC polmonare ad oggi considerata il gold standard nella valutazione dei difetti di riempimento della trama vascolare polmonare.

### 2.3.2 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON EPI

Diversi studi sono stati condotti per cercare di identificare quei pazienti oncologici nei quali con maggiore probabilità fosse possibile il riscontro di EPI.

### 2.3.3 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PZ EPI Vs PZ NON EP

In uno studio caso-controllo del 2006 O'Connel et al. [8] hanno confrontato in maniera retrospettiva un gruppo di pazienti oncologici con EPI (n=46) con due gruppi di pazienti oncologici di controllo (n=92), ossia senza il riscontro di embolia polmonare sintomatica o incidentale. Ciascun caso è stato appaiato con due controlli in modo da avere le stesse caratteristiche in termini di età, sesso, tipo e istologia del tumore, stadio. Procedimento noto come matching. I pazienti con EPI sono stati trovati differire dai loro controlli per una maggiore prevalenza di pregressi episodi sintomatici di tromboembolismo venoso, scarsi nei controlli, (20% vs 3% P-value= 0.007) e per il riscontro di interventi di chirurgia maggiore nei 2 mesi precedenti all'esame diagnostico per EPI (11% vs 2% P-value= 0.06). Non sono state invece trovate differenze fra casi e controlli riguardo a immobilizzazione (4% vs 1%), presenza di cateteri venosi centrali (38%vs 39%) e somministrazione di chemioterapia nei 30 giorni precedenti (57% vs 62%). In un secondo studio [9] a coorti appaiate più recente, sempre dello stesso autore, i casi (n=70) rappresentati



da pazienti oncologici con EPI sono stati appaiati a due gruppi di controllo (n=137) in modo da presentare le stesse caratteristiche per età, sesso, tipo e istologia del tumore e stadio. Anche in questo studio i casi differivano in maniera statisticamente significativa rispetto ai controlli per avere una pregressa storia di tromboembolismo venoso e un intervento di chirurgia maggiore nei due mesi precedenti l'esame, rispettivamente (17% vs 4% P-value=0.007) e (24% vs 4% P-value <0.001). I pazienti con EPI non mostravano invece differenze rispetto ai controlli in termini di chemioterapia nei precedenti 30 giorni, presenza di cateteri venosi centrali, presenza di metastasi e immobilizzazione. Un altro studio [10] caso-controllo ha retrospettivamente selezionato 66 pazienti oncologici con EPI e ne ha valutato le caratteristiche cliniche rispetto a due gruppi di controllo costituiti in tutto da 132 pazienti oncologici senza embolia polmonare. I pazienti con EPI rispetto ai controlli presentavano un'età più avanzata (età media 67 vs 63 P-value=0.028), uno stadio di malattia metastatico (70% vs 50% P-value=0.013), un Adenocarcinoma come tipo di tumore (77% vs 51% P-value=0.001), un peggior performance status (12% vs 4% P-value=0.026), un recente trattamento chemioterapico (65% vs 32% P-value=0.001), una pregressa storia di TEV (12% vs 3% P-value=0.022) e il posizionamento di un catetere venoso centrale (73% vs 54% P-value=0.014). Dall'analisi multivariata l'età, la recente chemioterapia, un performance status >2, l'Adenocarcinoma e una pregressa storia di tromboembolismo venoso sono risultati fattori di rischio indipendenti per il riscontro di EPI.

#### 2.3.4 CARATTERISTICHE CLINICHE PZ EPI Vs PZ CON EMBOLIA POLMONARE SINTOMATICA

Altri studi hanno indagato invece le differenze in termini di caratteristiche cliniche fra i pazienti oncologici con EPI e pazienti oncologici con embolia polmonare sintomatica sospettata clinicamente. In uno studio di D'Izarn et al. [10] i casi con EPI erano maggiormente associati ad una recente chemioterapia (65% vs 48% P-value=0.044) e alla presenza di un catetere venoso centrale (73% vs 54% P-value=0.025) rispetto a quelli con embolia polmonare sintomatica. Al contrario quest'ultimo gruppo presentava una maggiore correlazione con una recente ospedalizzazione, (43% vs 15% P-value<0.001) e con un recente intervento di chirurgia maggiore, (43% vs 15% P-value<0.001) (26% vs 8% P-value=0.01). Non sussistevano differenze significative per i due gruppi in termini di età, performance status, stadio e istologia del tumore, (Adenocarcinoma vs altri) presenza di pregresso episodio di TEV. In un altro studio den Exter et al. [11] non hanno rilevato nei due gruppi differenze significative in termini di età, stadio e tipo di tumore, pregresso episodio di TEV, storia di chirurgia recente, immobilizzazione e regime attivo di chemioterapia. In un recente studio di Shinagare et al. [12] condotto solo su pazienti con tumore del polmone (n=77) i casi di EPI, rispetto ai casi di embolia polmonare sintomatica, si associavano con l'istologia dell'Adenocarcinoma (23/32, 72% vs 20/45, 44% P-value=0.02), per il resto i due gruppi non differivano per età e per l'estensione di malattia in termini di presenza di metastasi (25/32, 78% vs 29/45, 64% P-value=0.22). Inoltre tutti i casi di carcinoma squamoso erano presenti nel gruppo dei pazienti con embolia polmonare sintomatica (11/45, 24% vs 0/32, 0% P-value=0.002). I risultati che emergono sembrano dimostrare che i due gruppi sono in gran parte sovrapponibili, essi infatti

non mostrano differenze riguardo all'età, (media 65 anni) stadio, ossia non esiste uno stadio maggiormente associato ad un gruppo rispetto ad un altro, inoltre non è stato riscontrato un particolare tipo di tumore (adenocarcinoma vs altri) più frequentemente presente in uno o nell'altro gruppo, in più i pazienti di entrambi i gruppi non differiscono per la presenza di alcuni fattori di rischio per TEV quali, pregresso episodio sintomatico di TEV, chirurgia recente e ospedalizzazione. I risultati relativi a ospedalizzazione, chirurgia recente e regime chemioterapico attivo sono discordanti in quanto nello studio di D'Izarn et al. [10] sono stati significativamente associati al gruppo con embolia polmonare sintomatica, mentre nello studio di den Exter et al. [11] questi fattori si sono dimostrati sovrapponibili nei due gruppi.

## 2.4 LOCALIZZAZIONE DEGLI EMBOLI IN PZ CON EPI Vs PZ CON EP SINTOMATICA

Alcuni studi hanno valutato l'eventuale esistenza di una diversa localizzazione degli emboli nei pazienti con EPI rispetto a quelli con embolia polmonare sintomatica. Sebbene sia intuitivo pensare che una localizzazione embolica più prossimale possa essere maggiormente correlata ad un quadro sintomatico e quella distale a casi di embolia incidentale, gli studi in letteratura sembrano non dimostrare differenze in termini di localizzazione degli emboli nei due gruppi. Font et al. [13] hanno trovato che una simile percentuale di pazienti in entrambi i gruppi avevano avuto emboli localizzati nelle arterie più prossimali (arteria polmonare e rami principali 65% vs 52%) ma il gruppo con embolia polmonare sintomatica era associato in maniera significativa ad un interessamento bilaterale (65% vs 41% P-

value<0.001). Altri studi non hanno riscontrato una differenza significativa nei due gruppi riguardo all'interessamento delle arterie principali rispetto a quelle più distali: in uno di questi, [20] le prime erano coinvolte nel 23% per il gruppo con embolia polmonare sintomatica mentre le stesse lo erano nel 30.7% nel gruppo con EPI. Anche un recente studio italiano [34] non ha valutato l'esistenza di differenze nella distribuzione degli emboli per le due categorie di pazienti. La localizzazione di questi avveniva con percentuali paragonabili a livello principale, lobare e segmentale sia nei pazienti con EPI sia in quelli con embolia sintomatica. Shinagare et al. [12] in uno studio effettuato solo su pazienti con carcinoma del polmone ha invece trovato una maggior associazione fra coinvolgimento delle arterie prossimali (principali e lobari) e il gruppo dell'embolia polmonare sintomatica rispetto a quello con EPI (73% vs 28% P-value=0.0001) mentre il gruppo con EPI aveva un interessamento più frequente delle arterie segmentali e sub segmentali. I risultati in letteratura non consentono di giungere ad una conclusione univoca non riuscendo a dimostrare una diversa modalità di distribuzione degli emboli nei casi di EPI o di embolia polmonare sospettata clinicamente.

## 2.5 STORIA NATURALE DEI PAZIENTI CON EPI: SOPRAVVIVENZA GLOBALE

### RECIDIVE DI TEV, SANGUINAMENTI MAGGIORI.

Mentre esiste un'ampia evidenza in letteratura riguardo alla ricaduta negativa in termini prognostici per il riscontro di episodi sintomatici di TEV nei pazienti

oncologici, l'importanza prognostica del riscontro di EPI in questi pazienti è stato valutato solo in pochi studi.

### 2.5.1 STORIA NATURALE: PZ CON EPI Vs PZ SENZA EP SINTOMATICA

Solo due studi che comparano la storia naturale in termini di sopravvivenza globale fra i pazienti oncologici con EPI e quelli oncologici senza EP sono stati ad oggi pubblicati. Nel primo studio [9] retrospettivo a coorti appaiate, i casi (n=70) rappresentati da pazienti oncologici con EPI sono stati associati a due controlli (n=137) in modo da presentare le stesse caratteristiche per età, sesso, tipo e istologia del tumore e stadio. L'84% dei casi riceveva un trattamento anticoagulante (LMWH e/o Warfarin). L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza globale fra i casi ossia i pazienti con EPI a confronto con quella dei controlli (HR=1) è risultata 1.51 (95% CI 1.01-2.27 P-value=0.048) con una mediana di 8 mesi per i pazienti con EPI e di 12 mesi per i controlli. Inoltre l'impatto della presenza di EPI sulla sopravvivenza globale era più pronunciato fra i 53 pazienti con emboli localizzati a livello prossimale, con un hazard ratio di 1.70 (95% CI 1.06-2.74 P-value=0.027) e una sopravvivenza globale mediana di 7 mesi per i casi e 12 mesi per i controlli, non è stata riscontrata invece una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza fra i pazienti con emboli sub-segmentali e i controlli (HR 1.04 95% CI 0.44-2.39 P-value=0.92). Questo studio mostrava anche l'esistenza di un andamento riguardo alla sopravvivenza globale in termini di localizzazione dell'embolo: nei casi di EPI infatti risultava che più prossimale era la localizzazione dell'embolo maggiore era l'impatto negativo sulla sopravvivenza. I pazienti con EPI prossimale avevano un rischio più che

raddoppiato di morire a 6 mesi rispetto ai controlli con un HR di 2.28 (95% CI 1,20-4.33 P-value=0.011), l'hazard ratio per la sopravvivenza a 2 mesi non ha invece raggiunto la significatività statistica. Questo è il primo studio che valuta la differenza in termini di sopravvivenza globale fra i pazienti oncologici con EPI e pazienti oncologici senza embolia polmonare, mostrando come il riscontro di EPI sia associato ad una riduzione della sopravvivenza a 6 mesi e l'esistenza di un andamento negativo sempre in termini di sopravvivenza per quei pazienti con EPI situata a livello prossimale (arteria principali, lobari e segmentali) rispetto ai pazienti con EPI a livello distale (sub segmentale). In uno studio [10] caso-controllo 66 pazienti oncologici con EPI sono stati retrospettivamente identificati e per ogni caso sono stati assegnati due controlli rappresentati da pazienti oncologici senza embolia polmonare. Al follow-up di 6 mesi il 17% dei pazienti con EPI e il 7% dei controlli sono andati incontro ad exitus, ma dopo correzione per performance status e stadio del tumore, l'analisi statistica non ha rilevato differenze significative in termini di sopravvivenza a 6 mesi per questi due gruppi. Quest'ultimo studio quindi a differenza del primo, non sembrerebbe dimostrare una differenza in termini di sopravvivenza fra i due gruppi.

## 2.5.2 STORIA NATURALE: PZ CON EPI Vs PZ CON EMBOLIA POLMONARE

Diversi studi sono stati condotti per cercare di valutare eventuali differenze sulla storia naturale dei pazienti oncologici con EPI rispetto a quelli oncologici con embolia polmonare sintomatica in termini di sopravvivenza globale, ricorrenza di episodi di TEV e di sanguinamento maggiore. In uno studio [10] caso-controllo, sono stati retrospettivamente selezionati 66 casi di pazienti oncologici con EPI e i

relativi controlli costituiti da pazienti oncologici con riscontro di embolia polmonare sintomatica. Entrambi i gruppi ricevevano un trattamento anticoagulante con LMWH. Il 17% dei pazienti dei due gruppi sono deceduti entro il periodo di follow-up e nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale a 6 mesi è stata riscontrata dopo correzione per performance status e stadio del tumore (HR 0.73 95% CI 0.31-1.70 P-value=0.47). La ricorrenza di episodi di TEV è stata segnalata nel 6% dei pazienti con EPI e nell'8% dei pazienti con embolia sintomatica. L'analisi statistica dopo correzione per pregresso episodio di TEV non ha segnalato una differenza significativa fra i due gruppi, indicando quindi una sovrapponibile frequenza in termini di ricorrenza di quadri di TEV sintomatici. I tassi di ricorrenza per episodi di TEV a 6 mesi nei due gruppi di pazienti sono inoltre simili al tasso precedentemente osservato in altri studi riguardanti appunto pazienti con una malattia tumorale e TEV sintomatico trattati con LMWH [34,35]. Il riscontro di sanguinamento maggiore è stato osservato nel 4% dei pazienti con EPI e nell' 8% dei pazienti dell'altro gruppo. La mancanza di differenze significative in termini di sopravvivenza globale a 6 mesi e di tasso di ricorrenza per episodi di TEV suggerisce che i pazienti oncologici con EPI siano sovrapponibili a quelli con embolia polmonare sintomatica [10]. I risultati di questo studio indicano che i pazienti con embolia polmonare diagnosticata clinicamente e quelli con EPI abbiano lo stesso rischio in termini di ricorrenza di episodi sintomatici di TEV, pur essendo entrambi sotto trattamento anticoagulante, e che siano paragonabili anche dal punto di vista della sopravvivenza globale. In uno studio [11] di coorte, sono stati arruolati 195 pazienti oncologici di cui 51 con riscontro di EPI e 144 con embolia polmonare sintomatica. Entrambi i gruppi sono stati retrospettivamente osservati per un anno per confrontare il rischio di ricorrenza di episodi di TEV,

sopravvivenza globale e comparsa di sanguinamento maggiore. Durante questo periodo i pazienti di entrambi i gruppi erano sottoposti a trattamento anticoagulante (LMWH o Warfarin). Il 52.9% dei pazienti con EPI e il 52.8% dei pazienti dell'altro gruppo sono andati incontro ad exitus nel periodo di osservazione; la causa principale della morte era rappresentata dalla progressione della malattia di base. Il rispettivo rischio di morte ad un anno per i due gruppi era del 52.9% nei pazienti con EPI e del 53.3% in quelli con embolia sintomatica. Dopo correzione per età, sesso e durata del trattamento l'analisi statistica non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa per mortalità nei due gruppi. (HR 1.1 95% CI 0.7-1.8)

La ricorrenza di episodi di TEV è stata diagnosticata nel 9.8% dei pazienti con EPI e nel 10.4% dei pazienti con embolia polmonare sintomatica, dopo correzione per età, sesso e durata della terapia; anche in questo caso l'analisi statistica non ha dimostrato una differenza significativa fra i due gruppi (HR 1.0 95% CI, 0.4-2.9).

Per quanto riguarda la frequenza di sanguinamenti maggiori anch'essa è risultata sovrapponibile nei due gruppi senza differenze significative. Il 17.5 % e il 9.8% rispettivamente dei pazienti con EPI e con embolia sintomatica hanno avuto sanguinamento, con una incidenza ad un anno sempre rispettivamente del 12.5% e dell'8.6% (HR 0.75 95% CI 0.2-2.3). Questo studio come il precedente ha confermato che i pazienti oncologici con EPI, pur ricevendo un trattamento anticoagulante, possiedono, sia un tasso di ricorrenza per episodi di TEV simile a quello dei pazienti con embolia sintomatica, sia un comparabile tasso di mortalità ad un anno. Un altro studio [35] questa volta italiano, ha retrospettivamente confrontato il tasso di mortalità a sei mesi fra 3 gruppi: il primo costituito da 60 pazienti oncologici che presentavano un quadro asintomatico e diagnosticato in maniera incidentale di TEV, (TVP o EP) il secondo composto da 120 pazienti



oncologici con episodi di TEV sintomatici e il terzo da altri 60 pazienti oncologici in cui quadri di TEV sono stati esclusi. Tutti i pazienti con diagnosi di TEV erano sottoposti a trattamento anticoagulante (LMWH nella maggioranza dei casi). La mortalità a sei mesi è risultata essere significativamente più alta nei pazienti con diagnosi di TEV sia asintomatici che sintomatici se confrontata con i pazienti senza quadri di TEV (46.7% Vs 26.7% P-value=0.007). Nei pazienti con TEV asintomatico e sintomatico la mortalità a sei mesi risultava essere simile (45% Vs 47.5% P-value=0.75) ed era significativamente più alta rispetto a quella del gruppo senza quadri di TEV (45% Vs 26.7% P-value=0.007) e (47.5% Vs 26.7% P-value=0.036). Infine un recente studio [36] multicentrico caso-controllo, condotto per cercare di valutare la sopravvivenza globale nei pazienti oncologici con TEV sia sintomatica che incidentale rispetto ai controlli, (pazienti oncologici senza quadri di TEV), ha condotto a questi risultati: dopo un'osservazione prospettica media di 8.3 mesi il 57.4% dei casi e il 37.5% dei controlli sono deceduti con una sopravvivenza mediana rispettivamente di 8.7 mesi e di 14.3 mesi (Wilcoxon = 27.72, P-value < 0.001; HR 1.55; 95 % CI 1.21-2.00). La sopravvivenza mediana è risultata ridotta per i pazienti con TEV sia sintomatici che asintomatici se confrontata con i pazienti senza TEV.

## 2.6 APPROCCIO TERAPEUTICO AI PAZIENTI CON EPI E TVP ASINTOMATICA

In assenza di una convincente evidenza che la terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con riscontro incidentale di embolia polmonare possa essere evitata e, a fronte dei risultati degli studi in letteratura indicanti un alto rischio di ricorrenza per episodi di TEV in questi pazienti, le attuali linee guida dell'ACCP (American

College of Chest Physicians) raccomandano di trattare questi pazienti come quelli con embolia polmonare sintomatica [37]. Il trattamento iniziale e a lungo termine del TEV nei pazienti oncologici segue le raccomandazioni di diverse organizzazioni oncologiche internazionali. Le linee guida dell'ASCO [38] (American Society of Clinical Oncology) raccomandano le LMWH come approccio preferenziale nel trattamento iniziale dei TEV nei pazienti oncologici, mentre quelle dell'NCCN (National Comprehensive Cancer Network) suggeriscono di basare la scelta del farmaco sulle caratteristiche delle singole molecole e sulla situazione clinica del paziente [38]. Per la terapia a lungo termine, diversi studi hanno dimostrato come le LMWH siano più efficaci rispetto agli anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K) nel ridurre il rischio in termini di ricorrenza di episodi di TEV senza aumentare il rischio di sanguinamenti. Tutte le linee guida preferiscono le LMWH per la terapia anticoagulante a lungo termine. Le linee guida dell'ASCO consentono l'impiego degli antagonisti della vitamina K (con INR fra 2 e 3) per i trattamenti a lungo termine in caso di indisponibilità o controindicazioni all'utilizzo delle LMWH. La durata della terapia anticoagulante viene affrontata dalle linee guida dell'ASCO, le quali raccomandano di proseguire il trattamento con LMWH per almeno 6 mesi. Dopo tale periodo, andrebbe presa in considerazione la terapia anticoagulante indefinita in soggetti selezionati affetti da neoplasie attive, come quelli con malattia metastatica o sottoposti a chemioterapia. Le linee guida del NCCN raccomandano di protrarre la terapia per almeno 3 mesi per una TVP, e per 6 mesi per un'embolia polmonare, o fino a quando vi è evidenza di malattia neoplastica attiva o il paziente è sottoposto a trattamenti antitumorali, indipendentemente dalla durata. Ad oggi le eparine a basso peso molecolare (LMWH): Clexane®, (Enoxaparina) Fragmin®, (deltaparina) Ivor®, (Bemiparina)

Clivarina ®, (Reviparina) Fluxum ®,(parnaparina) e Fraxiparina ® (Nardoparina) sono diventate i farmaci di scelta per il trattamento a lungo termine dei pazienti con quadri di TEV associati a malattia tumorale.

Nome commerciale	Fragmin®	Clexane®	Fraxiparina®	Fluxum®	Clivarina®	Ivor®
Principio attivo	Dalteparina	Enoxaparina	Nardoparina	Parnaparina	Reviparina	Bemiparina
Peso Molecolare	5000 Da	4500 Da	4300 Da	4500 Da	3900 Da	3600 Da
Assorbimento	Rapido via sc	Rapido via sc	Rapido via sc	Rapido via sc	Rapido via sc	Rapido via sc
Biodisponibilità	90%	100%	98%	98%	95%	96%
Emivita	4h	4h	4h	6h	3h	5-6h
Metabolizzazione	Epatica	Epatica	Epatica	Epatica	Epatica	Epatica
Eliminazione	Renale	Renale	Renale	Renale	Renale	Renale

Le linee guida tuttavia riconoscono come queste siano raccomandazioni empiriche, piuttosto che basate sulle evidenze, ammettendo la necessità di ulteriori ricerche cliniche per affrontare tale importante problema clinico.

### 3. Materiali e Metodi

### 3.1 RICERCA DEI PAZIENTI

La ricerca dei pazienti è avvenuta presso la Radiodiagnostica 3 Universitaria del presidio ospedaliero Santa Chiara. Per questa ricerca è stato utilizzato un software sviluppato dalla ditta Fujifilm Medical System: Radcrawler che permette di individuare tutti i referti presenti nel Picture Archiving and Communication System (PACS) che contengono la parola o la composizione di parole ricercata dall'utente. I risultati di tale ricerca sono poi disposti in ordine cronologico dal più recente al più vecchio a formare un elenco. Per ogni risultato della ricerca è possibile visualizzare la data di refertazione, una piccola parte del referto all'interno della quale sono presenti le parole ricercate, il tipo di esame eseguito e le immagini associate a tale referto. Dopo aver inserito le parole chiave "embolia polmonare" nell'apposito spazio dedicato, il software ha effettuato la sua ricerca producendo un ampio numero di risultati che presentavano nel referto queste due parole, ordinandoli cronologicamente [39].

### 3.2 CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

La selezione dei pazienti è avvenuta in maniera retrospettiva. La ricerca è stata limitata alle TC eseguite nell'arco di tempo compreso fra il Gennaio 2010 e il Gennaio 2014. Tramite questa procedura di ricerca sono stati individuati 42 referti con riscontro di embolia polmonare come reperto incidentale. Tali pazienti erano tutti affetti da patologia oncologica e il loro esame TC era stato eseguito per tre principali motivi: stadiazione della malattia, valutazione della risposta terapeutica o

follow-up. Per ogni esame TC è stata valutata la localizzazione degli emboli, suddivisa in prossimale (se riguardante l'arteria polmonare, i suoi rami principali o lobari) e distale (se coinvolgente i rami arteriosi segmentali e sub-segmentali) così come l'eventuale concomitanza di trombosi venosa profonda.

Dal RIS-PACS sono stati recuperati oltre ai referti anche informazioni di tipo amministrativo (anagrafica, provenienza, etc).

### 3.3 RACCOLTA DEI DATI CLINICI DEI PAZIENTI

I dati anagrafici dei 42 pazienti sono stati utilizzati come chiave di ricerca nell'archivio digitale del Polo Oncologico del presidio ospedaliero di Santa Chiara. Sono stati così individuati 15 pazienti, per i quali è stato possibile recuperare la corrispondente cartella clinica con il fine di raccogliere le informazioni riguardanti:

- anamnesi
- caratteristiche del tumore al momento del riscontro di EPI
- concomitanza di un trattamento oncologico attivo, o comunque effettuato nei 4 mesi precedenti alla diagnosi di EPI (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia e terapia a bersaglio molecolare o un'associazione fra queste).
- risposta alla terapia
- presenza o meno di un catetere venoso centrale
- indicazioni relative all'esecuzione dell'esame TC al momento del riscontro di embolia polmonare incidentale

L'analisi si è poi concentrata sulle conseguenze che il riscontro incidentale di embolia polmonare ha provocato sulla gestione clinica dei paziente in termini di invio al pronto soccorso, ricovero in ospedale, inizio di terapia eparinica e di follow-up per embolia polmonare. Nonostante un'approfondita ricerca non è stato possibile tuttavia raccogliere tutte le informazioni sopra citate per tutti e 15 i pazienti.

## 4. Risultati

I dati raccolti sono stati suddivisi in quattro categorie principali: la prima riguarda le caratteristiche generali dei pazienti in esame, la seconda concerne i diversi elementi distintivi presenti nei pazienti al momento del riscontro incidentale di embolia polmonare, la terza contiene alcuni aspetti correlati al fenomeno embolico e la quarta valuta le conseguenze in termini di gestione del paziente subito dopo la diagnosi di embolia polmonare incidentale e il percorso di follow-up ad essi indicato.

### 4.1 CARATTERISTICHE CLINICHE GENERALI

Il campione è risultato composto da 11 uomini (73.3%) e 4 donne (26.6%) con un'età media di 66.8 anni, le varie età variavano da un minimo di 37 ad un massimo di 82 con una mediana di 66.5 anni. Tutti i pazienti avevano una diagnosi confermata di malattia oncologica, la casistica includeva: Tumore del Colon-Retto, (Adenocarcinoma) 3 pazienti (21%) Tumore Gastrico, (Adenocarcinoma) 3 pazienti

(21%) Tumore Prostatico, (Adenocarcinoma) 2 pazienti (14.2%). La restante casistica ha una frequenza relativa di 1 paziente (7.1%) per tipo di tumore: Tumore della Mammella, (Carcinoma Duttale) Tumore epiteliale dell'Ovaio, Tumore del Testicolo, (Seminoma) Tumore del Rene, (Carcinoma Papillare) Tumore delle Vie Biliari, (Colangiocarcinoma) e Sarcoma del funicolo spermatico, (Liposarcoma). Per un paziente non si conosce la diagnosi precisa del tumore primitivo.

Stratificando i pazienti per sede del tumore primitivo, il 60% dei pazienti aveva una neoplasia situata o a livello gastrico o prostatico o del colon retto, mentre nel restante 40% la sede del tumore primitivo era localizzata in altre sedi.

In base all'istologia del tumore, 8 pazienti sul totale (57.1%) hanno una diagnosi di Adenocarcinoma, 4 pazienti (28.5%) hanno una diagnosi istologica di carcinoma, la restante parte è rappresentata da 1 Seminoma (7.1%) e da 1 Liposarcoma (7.1%).

In anamnesi, un pregresso episodio di embolia polmonare prima del riscontro di EPI, è stato rilevato in 2 pazienti (13.3%).

#### 4.2 ASPETTI CORRELATI ALL'EPI

In 11 pazienti su 15, ossia nel (73.3%) l'indicazione all'esecuzione dell'esame TC in cui è avvenuto il riscontro incidentale è stato di Valutazione di Risposta alla Terapia dopo un determinato tipo di trattamento, in 2 pazienti (13.3%) l'indicazione era rappresentata da un approfondimento diagnostico compiuto dopo la positività

per reperti sospetti ottenuti con altre metodiche d'indagine, in 1 paziente (6.6%) l'esame TC veniva acquisito per stadiazione della malattia oncologica e per il restante paziente (6.6%) per Follow-up dopo terapia.

Riguardo lo Stadio di malattia secondo la classificazione TNM, 10 pazienti su 13 (76.9%) avevano uno Stadio IV metastatico, 2 pazienti avevano uno stadio localmente avanzato di malattia (stadio II), 1 paziente era in stadio III, per 2 pazienti la stadiazione non era disponibile.

La presenza di un trattamento medico o chirurgico presente al momento del riscontro incidentale o eseguito entro i 4 mesi precedenti è stata dimostrabile in 13 pazienti; per i restanti 2 non sono state reperite informazioni al riguardo. Dei 13 pazienti per i quali il dato era disponibile, 3 (23%) non faceva alcun tipo di terapia al momento del riscontro. I restanti 10 pazienti (76.9%) erano stati sottoposti a un trattamento oncologico di tipo sistemico o chirurgico o combinato. La sola chemioterapia è risultata essere il trattamento più rappresentato venendo somministrata in 7 pazienti su 10 (70%). La chirurgia da sola era presente in 2 pazienti (20%), in un paziente (10%) invece era presente un trattamento combinato di chirurgia, radioterapia e terapia a bersaglio molecolare.

Per i 10 pazienti che erano sottoposti a un tipo di trattamento oncologico, è stato possibile valutare lo stato di risposta alla terapia al momento del riscontro incidentale. Nei 7 pazienti sottoposti alla sola chemioterapia sistemica, 4 (57%) avevano una risposta identificabile come progressione di malattia, i restanti 3 (42%) avevano una condizione di risposta parziale/stabilità di malattia. Per i due pazienti sottoposti alla sola chirurgia, 1 (50%) presentava uno stato di non evidenza di malattia, l'altro (50%) aveva invece una condizione di recidiva locale di



malattia. Il paziente sottoposto ad una combinazione di chirurgia, radioterapia e terapia a bersaglio molecolare aveva una condizione di progressione di malattia.

La presenza di un catetere venoso centrale è risultata positiva solo in un paziente (6.6%), questo catetere tipo PORT era utilizzato per la terapia sistemica.

Per quanto riguarda la provenienza dei pazienti, 13 su 15 (86%) erano pazienti ambulatoriali o comunque non ricoverati al momento dell'esecuzione dell'esame che ha portato al riscontro di embolia polmonare incidentale, mentre 2 pazienti (13.3%) erano ricoverati al momento del riscontro.

Nelle tabelle sottostanti sono raccolte tutte le informazioni riguardanti gli aspetti presenti al momento del riscontro del fenomeno embolico incidentale inseriti nell'indagine. Nelle tabelle sottostanti viene indicato il numero di pazienti che è stato possibile valutare per ciascun parametro.

<b>Indicazioni all'esame TC</b> (analizzabile su 15 pz)	<b>Stadiazione</b>	<b>Valutazione risposta alla terapia</b>	<b>Approfondimento diagnostico</b>	<b>Follow-up dopo terapia</b> 6.6%(1/15)
	6.6% (1/15)	73.3% (12/15)	13.3% (2/15)	

<b>Stadio</b> (analizzabile su 13 dei 15 pz)	<b>IV (metastatico)</b> 76.9% (10/13)	<b>II</b> 15.4% (2/13)	<b>III</b> 7.7% (1/13)
-------------------------------------------------	---------------------------------------------	------------------------------	------------------------------

<b>Trattamento oncologico in atto o nei 4 mesi precedenti</b> (analizzabile su 13 dei 15 pz)	<b>Si</b> 76.9% (10/13)	<b>No</b> 23% (3/13)
<b>Trattamento Chirurgico (CHIR) da solo</b>	<b>Si</b> 20% (2/10)	/
<b>Trattamento Chemioterapico (ChT) da solo</b>	<b>Si</b> 70% (7/10)	/
<b>Combinazione chirurgia radioterapia e terapia a bersaglio molecolare</b>	<b>Si</b> 10% (1/10)	/

<b>Stato di risposta alla terapia</b>	<b>Radicalità(Non evidenza di malattia)</b>	<b>Recidiva locale</b>	<b>Presenza di residuo tumorale</b>
<b>Chirurgia</b> (Su i 2 pazienti che hanno ricevuto solo CHIR)	50% (1/2)	50% (1/2)	0% (0/2)

<b>Stato di risposta alla terapia</b>	<b>Progressione</b>	<b>Risposta parziale/stabilità</b>	<b>Stabilità</b>	<b>Risposta completa</b>
<b>Chemioterapia</b> (Sui 7 pz che hanno ricevuto solo ChT)	57.1% (4/7)	42.8% (3/7)	0% (0/7)	0% (0/7)

<b>Paziente ospedalizzato vs non-ospedalizzato</b>	Ospedalizzati	Non-ospedalizzati
	13.3%(2/15)	86.6%(13/15)

#### 4.3 LOCALIZZAZIONE DEGLI EMBOLI E CONCOMITANZA TVP

La localizzazione degli emboli è stata la seguente: in 7 pazienti (46.6%) bilaterale (prossimale e/o distale), in 4 pazienti distale monolaterale (26.6%), in 3 pazienti

prossimale e distale ma monolaterale (20%), in 1 paziente prossimale monolaterale (6.6%). La concomitanza di trombosi venosa profonda è risultata valutabile in 11 dei 15 pazienti. Questa era presente in 8 degli 11 pazienti ossia nel 72.2% ed è stata riscontrata a livello dell'asse iliaco femorale in 7/8 pazienti (87.5%) e a livello della vena cava inferiore sotto renale in 1/8 pazienti (12.5%).

#### **LOCALIZZAZIONE DEGLI EMBOLI E CONCOMITANZA DI TVP**

<b>Localizzazione degli emboli</b>	<b>Prossimale e/o distale bilaterale</b>	<b>Prossimale e distale monolaterale</b>	<b>Distale monolaterale</b>	<b>Prossimale monolaterale</b>
<b>frequenza</b>	46% (7/15)	20% (3/15)	26% (4/15)	6.6% (1/15)

<b>Concomitanza di TVP</b> (analizzabile in 11 dei 15 pz)	<b>Presenza</b>	<b>Assenza</b>
<b>frequenza</b>	87.5% (8/11)	27.2% (3/11)

<b>TVP a livello dell'asse iliaco-femorale</b>	87.5% (7/8)
<b>TVP in altre sedi</b> (vena cava inferiore sottorenale)	12.5% (1/8)

#### 4.4 GESTIONE IMMEDIATA E FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

La gestione immediata del paziente è stata valutabile in 12 dei 15 pazienti. Solo 2 dei 12 pazienti era già ricoverato al momento del riscontro incidentale (16.6%) mentre 10 pazienti erano in regime ambulatoriale (83.3%). La gestione immediata dei 2 pazienti già ospedalizzati è stata in un caso, rappresentata dalla somministrazione di terapia eparinica con LMWH e dal mantenimento del ricovero, nell'altro caso non è stato preso nessun provvedimento terapeutico poiché l'evento embolico non è stato riconosciuto ad una prima osservazione. Il successivo riconoscimento di questo, avvenuto circa 4 giorni dopo, ha portato poi ad indicare al paziente una terapia eparinica con LMWH. Per tutti e 10 i pazienti non ricoverati che hanno ricevuto una diagnosi incidentale di embolia polmonare, la gestione immediata è stata rappresentata da un invio del paziente al pronto soccorso (PS) e da un ricovero in ospedale eseguito il giorno stesso. Per 7 pazienti su 10 (70%) il ricovero è avvenuto presso la Pneumologia Universitaria I, per 2 pazienti il ricovero è avvenuto nel reparto di Medicina D'Urgenza e per 1 paziente presso il CNR, U.O.C. Cardiologia e Malattie Cardiovascolari. La durata media del ricovero è stata 6.5 giorni. Al momento del ricovero 7 pazienti su 10 (70%) sono stati sottoposti ad una serie di esami di valutazione per embolia polmonare quali ECG, Scintigrafia Polmonare, Ecodoppler arti inferiori, Ecodoppler Cardiaco. Alla totalità dei pazienti è stata instaurata una terapia eparinica con LMWH al momento del ricovero. Al momento della dimissione a tutti i pazienti veniva inoltre prescritta la prosecuzione della terapia eparinica e per 8 pazienti su 10 (80%) l'esecuzione di un follow-up clinico strumentale per embolia polmonare costituito da visita pneumologica, Rx Torace, Scintigrafia Polmonare ed EGA.

<b>Gestione immediata dei pazienti</b> (analizzabile in 12 pz su 15)	<b>Invio al PS e ricovero ospedaliero il giorno stesso</b>	<b>Paziente già ospedalizzato</b>
<b>frequenza</b>	83.3% (10/12)	16.6% (2/12)

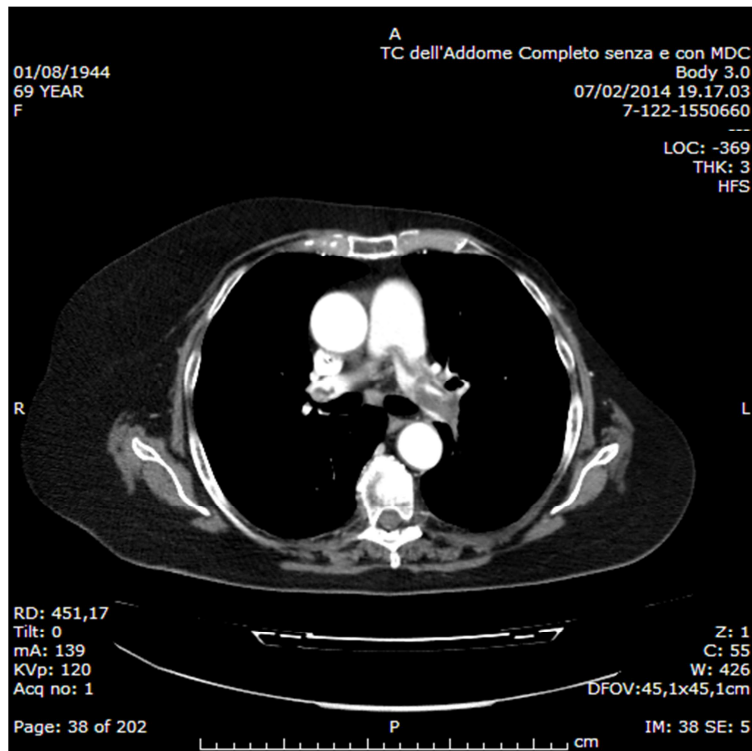
<b>Gestione immediata dei pazienti non-ospedalizzati</b> (10/12)	<b>Ricovero in ospedale Il giorno stesso</b>	<b>Esecuzione di esami di valutazione per EP</b> (ECG, Scintigrafia Polmonare, Ecodoppler arti inferiori, Ecocardio)	<b>Somministrazione di terapia eparinica durante il ricovero(LMWH)</b>	<b>Indicazione a seguire il follow-up clinico strumentale per EP</b> (Visita pneumologica, Rx Torace, Scintigrafia Polmonare, EGA)	<b>Indicazione a proseguire terapia eparinica dopo la dimissione</b>
<b>frequenza</b>	100% (10/10)	70% (7/10)	100% (10/10)	80% (8/10)	100% (10/10)

## 5. Discussione

Il riscontro incidentale di embolia polmonare non è una diagnosi così rara nell'odierna pratica clinica, specialmente in alcune categorie di pazienti ad alto rischio, come appunto i pazienti oncologici. Analizzando dapprima le caratteristiche generali del campione in esame, tutti i pazienti che ne fanno parte sono pazienti oncologici, e in tutti i casi tranne che per un paziente, hanno un'età al di sopra dei 50 anni con un'età media di 66.8 anni. Paragonabile è risultata essere l'età media calcolata in molti degli studi presenti in letteratura riguardanti pazienti con riscontro incidentale di embolia polmonare [5-12]. La presenza di questi elementi non sorprende, l'età avanzata e la presenza di una malattia neoplastica sono due importanti fattori di rischio per episodi di tromboembolismo venoso [1,25]. Sebbene quasi tutte le tipologie di tumori possano dare origine a episodi di trombosi ed embolismo, esistono particolari tipi di tumori che più frequentemente vi si associano. Questi sembrano essere particolarmente frequenti fra i pazienti con neoplasie del sistema nervoso centrale del pancreas, del polmone, dello stomaco dell'ovaio e della prostata [20,21]. Nella nostra casistica i tumori dello stomaco avevano, insieme a quelli del colon-retto la frequenza relativa più alta, ciascuno di essi rappresentava il 20% (3/15), seguiti dalle neoplasie della prostata che mostravano una percentuale del 13.3% (2/15), le neoplasie dell'ovaio invece pesavano solo per un 6.6% (1/15). L'istologia tumorale più frequente nel nostro

campione era rappresentata dall'Adenocarcinoma (60%, 8/15), da un Carcinoma (26%, 4/15), mentre nella restante casistica il tipo istologico tumorale differiva per ciascun paziente. In letteratura l'istologia Adenocarcinoma è stata statisticamente associata al riscontro di embolia polmonare incidentale in un precedente studio in letteratura [10]. La presenza di un pregresso episodio sintomatico di tromboembolismo venoso prima del riscontro di embolia polmonare incidentale nel nostro campione è risultata essere dello 13.3%, questo fattore negli altri studi presenti in letteratura varia dal 3.9% al 20%[8,9,11]. Quasi tutti gli studi presenti in letteratura che analizzano la prevalenza del riscontro di embolia polmonare incidentale nei pazienti oncologici indicano che questa è maggiormente rappresentata nei pazienti ospedalizzati rispetto a quelli ambulatoriali [3-7], tuttavia nella nostra casistica solo il 13.3% (2/15) erano già ospedalizzati. Questo nostro dato è in contrasto con la letteratura. Dai dati relativi alla localizzazione degli emboli si può valutare come questa sia nel nostro campione spesso bilaterale e interessi sia localizzazioni prossimali, e/o distali, nonostante il quadro di asintomaticità riferito dal paziente. Sebbene sia intuibile pensare che le localizzazioni prossimali siano più ragionevolmente associabili a quadri sintomatici mentre quelle distali a casi incidentali, ciò non è stato confermato dagli studi presenti in letteratura. Un solo studio, [12] eseguito esclusivamente su pazienti con tumore del polmone, ha trovato una correlazione significativa fra i quadri sintomatici e una localizzazione più prossimale degli emboli, mentre altri non hanno riscontrato un diverso pattern di localizzazione per l'una o per l'altra categoria in studio, affermando di non trovare differenze significative nella distribuzione degli emboli nei due gruppi di pazienti [13,34]. I nostri risultati concordano con questi studi mostrando come una buona percentuale dei casi

presenti una localizzazione prossimale e sia addirittura bilaterale. Nella figura sottostante si nota un difetto di riempimento classificato come prossimale bilaterale.



**Figura 1** Paziente con embolia polmonare massiva con interessamento del ramo comune dell'arteria polmonare che si estende a cavaliere al ramo sinistro e in minor misura al ramo destro

In un altro paziente si può vedere una localizzazione prossimale e distale monolaterale.



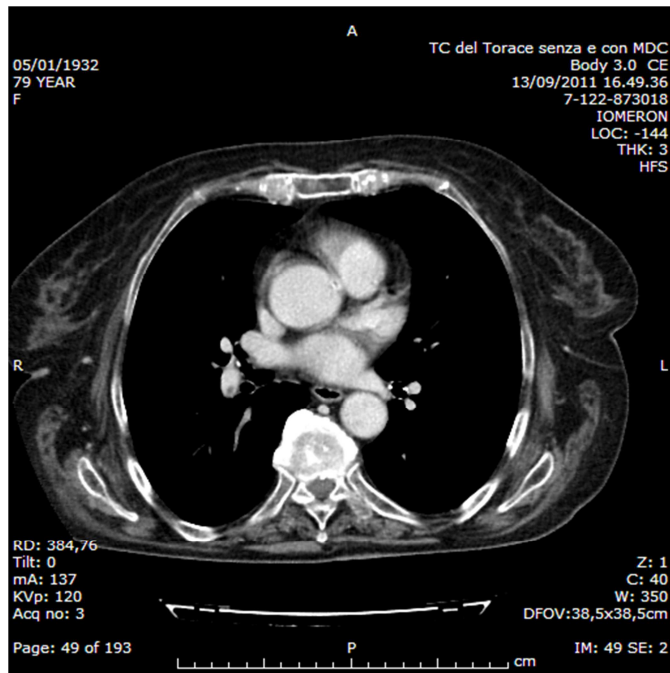


Figura 2 embolia polmonare localizzata a livello di un'arteria lobare per il lobo inferiore di destra

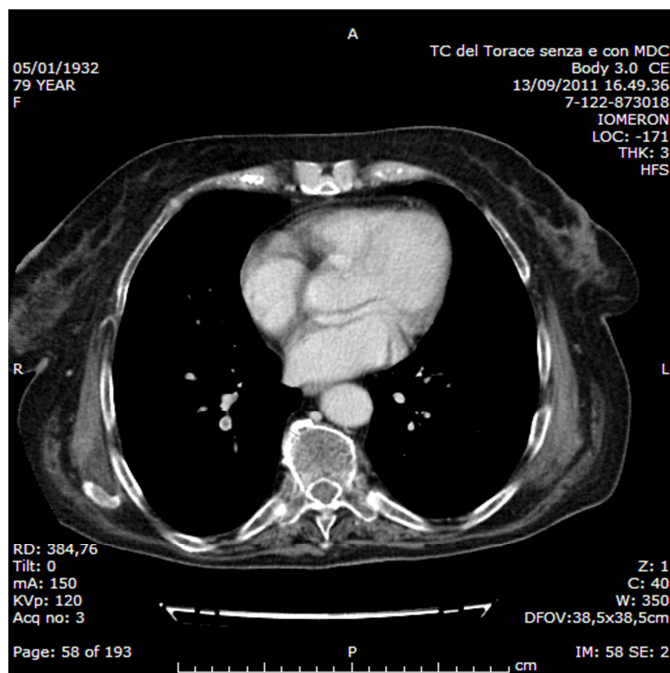
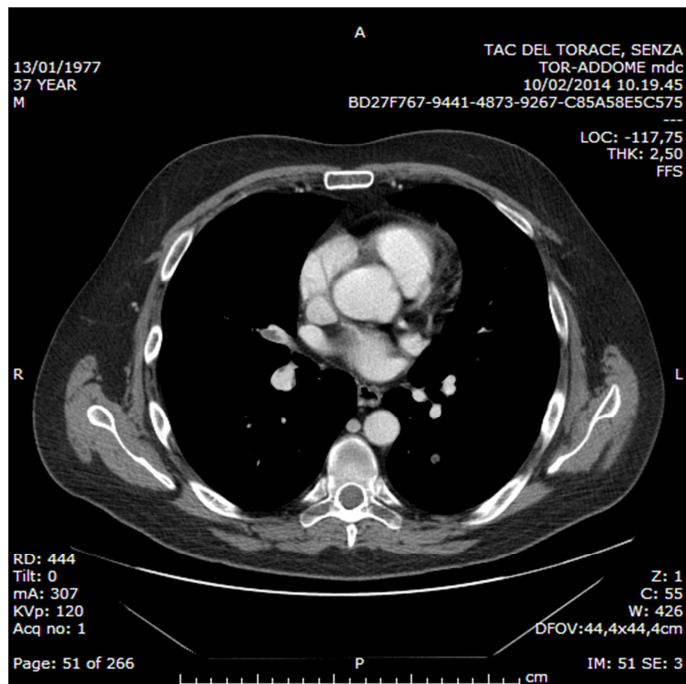


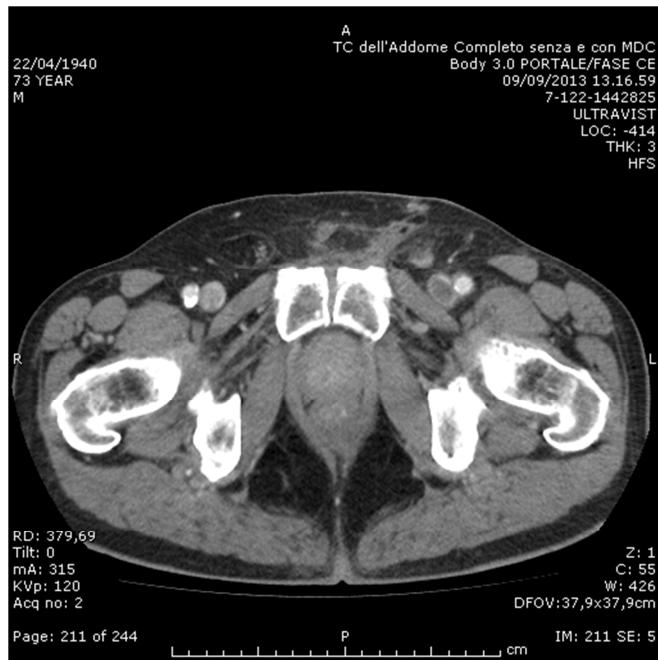
Figura 3 embolia polmonare a livello di un ramo sub segmentale per la parte distale del lobo inferiore di destra

Questo paziente presentava invece una localizzazione prossimale monolaterale



**Figura 4 embolia polmonare a livello di una arteria lobare per il lobo inferiore di destra**

La maggior parte dei pazienti inoltre presentava associata al riscontro incidentale la presenza di trombosi venosa profonda, questa presente nell'87.5% dei casi. Solo in un 27.2% dei casi questa è non è stata riscontrata. Quando presente, questa era nella maggior parte dei casi localizzata a livello dell'asse iliaco-femorale, ossia interessava almeno uno fra i seguenti vasi: vena iliaca esterna, tratto comune della vena femorale, vena femorale profonda e vena femorale superficiale, per la restante parte (12.5%), un solo caso su otto, si trovava localizzata in un'altra sede: a livello della vena cava inferiore sotto renale. Nell'immagine sottostante si può vedere la presenza di TVP a livello dell'asse venoso femorale comune e della parte distale della vena iliaca esterna.



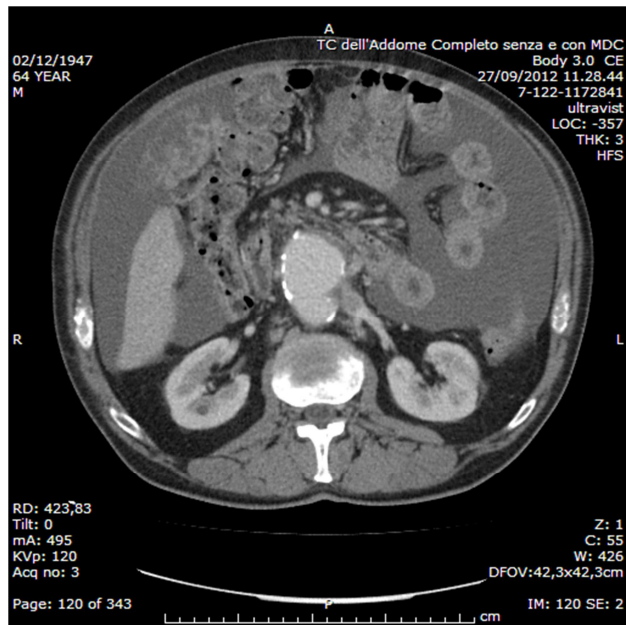
**Figura 5 Trombosi venosa profonda a livello del tratto comune della vena femorale a sinistra**

Nella figura sottostante si può notare invece la presenza di materiale trombotico a livello della vena femorale superficiale e profonda di sinistra.



**Figura 6 Trombosi venosa profonda localizzata a livello della vena femorale superficiale e profonda a sinistra**

Di tutto il nostro campione solo un paziente presentava una localizzazione della TVP in sede diversa da quella dell'asse iliaco femorale. Questo paziente presentava trombosi della porzione sotto renale della vena cava inferiore.



**Figura 7** trombosi venosa profonda localizzata a livello della porzione sotto renale della vena cava inferiore.

Questi risultati suggeriscono che al riscontro incidentale di embolia polmonare, molto frequentemente si trova associata una condizione di trombosi venosa profonda e spesso questa è localizzata a livello iliaco-femorale. In una ipotetica procedura indirizzata a prevenire gli episodi di TEV sia sintomatici che asintomatici nei pazienti oncologici ambulatoriali, un esame Ecodoppler delle vene degli arti inferiori potrebbe essere uno strumento utile per identificare i pazienti con TVP e quindi ad elevata probabilità di episodi di TEV sintomatici o del loro riscontro occasionale. L'importanza di individuare i pazienti ad alto rischio di andare incontro a riscontro incidentale di embolia polmonare risiede nel fatto che questo tipo di pazienti presentano, come la stessa categoria di pazienti con episodi sintomatici di

embolia polmonare, una prognosi peggiore in termini di sopravvivenza. Esistono diversi studi presenti in letteratura condotti con il fine di ricercare i fattori di rischio associati allo sviluppo di episodi di tromboembolismo venoso sintomatici su pazienti oncologici. Questi fattori sono risultati essere: l'età e il tipo di tumore [20,21] lo stadio di malattia, essendo molto più elevato nei pazienti con uno stadio avanzato o metastatico rispetto ai pazienti con uno stadio iniziale [5] ed infine nei pazienti sottoposti ad un trattamento medico attivo di tipo chemioterapico o radioterapico [5,23]. In accordo con quanto è stato affermato per i pazienti oncologici con diagnosi di episodi di tromboembolismo venoso sintomatico, la maggior parte dei pazienti del nostro campione presenta sia uno stadio di malattia avanzato, metastatico nel 76.9% dei casi, sia la concomitanza di un trattamento oncologico, presente nel 78% dei casi. Nei pazienti sottoposti ad una terapia per la malattia di base, solo il 20% era stato sottoposto unicamente a intervento chirurgico, mentre il 70% riceveva un trattamento chemioterapico, infine solo un paziente della casistica presentava una combinazione fra chirurgia, radioterapia e terapia a bersaglio molecolare. Un'ulteriore conferma del fatto che un nuovo regime chemioterapico o meno frequentemente un altro tipo di trattamento possano aumentare il rischio di riscontro incidentale di embolia polmonare deriva dall'analisi delle varie indicazioni all'esecuzione dell'esame TC per questi pazienti. Si può notare infatti che la maggioranza dei pazienti 73.3% aveva condotto l'esame TC con l'indicazione di valutare la risposta alla terapia, ossia in un periodo ravvicinato al trattamento loro somministrato, mentre solo in un 26.7% l'indagine TC è stata condotta per altre indicazioni, quali stadiazione 6.6%, approfondimento diagnostico 13.3% e follow-up dopo terapia 6.6%, ossia in una fase di malattia per cui i pazienti non erano stati ancora sottoposti ad alcun tipo di terapia oppure in un

periodo in cui la terapia era temporalmente troppo distante dal riscontro di embolia polmonare incidentale da poter ipotizzare un rapporto causa-effetto con questo. Dei 7 pazienti che hanno ricevuto solo chemioterapia quasi il 60% ha ricevuto una valutazione di Progressione di malattia (PD) e la restante parte presentava una condizione di Stabilità/Risposta parziale, (SD/PR) anche il solo paziente del campione andato incontro all'associazione di chirurgia, radioterapia e terapia a bersaglio molecolare aveva ricevuto una valutazione di Progressione di malattia. Per quanto riguarda la risposta alla terapia chirurgica valutabile in soli due casi, per il 50% questa era stata valutata come Recidiva locale e per la restante parte come Non Evidenza di Malattia (NED). L'analisi di questi dati porta ad ipotizzare come la presenza di una malattia attiva, o comunque difficilmente controllata dalla terapia possa essere una condizione ad alto rischio per lo sviluppo di episodi embolici e per il loro potenziale riscontro incidentale, soprattutto se il trattamento in questione è di tipo chemioterapico. Dalla nostra analisi sembrano emergere alcuni importanti elementi fortemente associati al riscontro di embolia polmonare incidentale, questi come sono rappresentati da: pazienti con uno stadio avanzato di malattia, l'introduzione di un nuovo trattamento terapeutico di tipo chemioterapico e la presenza di una scarsa risposta alla terapia instaurata. Lo stato ospedalizzato pur associato ad un aumento del rischio di EPI nel nostro campione è risultato poco rappresentato mentre i pazienti ambulatoriali ne rappresentano circa l'80% del totale. In uno studio [40] presente in letteratura, la stessa categoria di pazienti, ossia oncologici ambulatoriali che ricevevano chemioterapia è stata valutata essere frequentemente associata ad episodi di tromboembolismo sia venoso che arterioso sintomatico, inoltre per questi pazienti il tromboembolismo rappresentava la principale causa di morte dopo quella correlata alla progressione della malattia

di base. Valutando nell'insieme questi e i nostri risultati si potrebbe ipotizzare che anche questa particolare tipologia di pazienti rappresenti una popolazione ad alto rischio per il verificarsi di episodi di tromboembolismo sia sintomatico che asintomatico. La gestione del paziente subito dopo il riscontro incidentale è stata affrontata con l'ospedalizzazione nella totalità dei pazienti ambulatoriali (86.6%). Questi sono andati incontro a ricovero ospedaliero il giorno stesso in cui è avvenuta la diagnosi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia eparinica con LMWH durante il ricovero e la maggior parte di essi (70%) sono stati sottoposti ad esami di valutazione del quadro di embolia polmonare: Scintigrafia Polmonare, Ecodoppler agli arti inferiori, ecocardiografia. Al momento della dimissione dopo una durata media di ospedalizzazione di 6.5 giorni, alla totalità dei pazienti ricoverati è stato indicato di proseguire la terapia eparinica iniziata durante il ricovero con LMWH e all'80% di questi di seguire un follow-up clinico strumentale per il controllo di embolia polmonare, costituito da visita pneumologica, Rx torace, Scintigrafia polmonare, ed EGA. Questi risultati evidenziano come la terapia eparinica con LMWH sia la terapia di scelta in questi casi, proprio come è raccomandato dalle attuali linee guida dell'ACCP (American College of Chest Physicians) le quali non riconoscono differenze in termini di trattamento fra i casi sintomatici o asintomatici [37]. Si può comprendere dai risultati come il riscontro incidentale di embolia polmonare porti nei pazienti ambulatoriali all'ospedalizzazione, all'ulteriore utilizzo di esami strumentali e quindi di risorse, nonché all'attivazione di programmi di follow-up volti a controllare nel tempo il quadro embolico. L'ospedalizzazione con tutto ciò che consegue spesso comporta una riduzione in termini della qualità di vita del paziente già ridotta dalla malattia di base, così come l'indicazione a seguire un follow-up clinico strumentale.

L'esecuzione della Scintigrafia Polmonare sia per la valutazione del quadro di embolia polmonare durante il ricovero sia nel periodo di follow-up comporta un aumento della dose di radiazioni che il paziente riceve. Tutto ciò, si traduce anche in una maggiore spesa per l'azienda ospedaliera. Un recente studio americano [41] ha analizzato questa condizione comparando i tassi di ospedalizzazione, i costi e l'utilizzo di risorse sanitarie fra i pazienti oncologici ambulatoriali che vanno incontro a episodi di TEV e quelli senza tali episodi. Dai risultati di questo studio emerge come i pazienti con TEV abbiano un tasso di ospedalizzazione e una spesa sanitaria di gran lunga più elevata rispetto ai controlli. Questo studio afferma dunque che il tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici ambulatoriali è associato ad un significativo incremento dei costi e dell'utilizzo delle risorse ospedaliere, e suggerisce l'introduzione di misure di prevenzione per ridurre l'insorgenza di episodi di TEV. In questo modo si potrebbe ridurre la spesa sanitaria e l'utilizzo di risorse in questa categoria di pazienti.

Una profilassi trombotica nei pazienti oncologici ambulatoriali ad alto rischio sarebbe in grado di ridurre tutti gli effetti negativi legati al riscontro di TEV sia sintomatico che asintomatico. Nel 2008 Alok A. Khorana et al. [38] hanno sviluppato uno strumento per identificare quali pazienti oncologici fossero a maggior o minor rischio di sviluppare un quadro di TEV al momento di inizio di un regime chemioterapico. Il punteggio per calcolare il rischio include il tipo di tumore, il BMI e alcune variabili di laboratorio. Numerosi studi successivi hanno confermato come questo score sia efficace nell'identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare TEV e come l'introduzione di una profilassi antitrombotica nei pazienti ad alto rischio sia efficace nel ridurre il rischio di TEV, mentre in quelli a basso rischio questa possa essere evitata in tutta sicurezza [41-46].



<b>Patients characteristic</b>	<b>Risk score</b>
<b>Site of cancer</b> (Very high risk: stomach, pancreas)	2
<b>Site of cancer</b> (high risk: lung , lymphoma,gynecologic,bladder,testicular)	1
<b>Prechemotherapy platelet count</b> > 350x10 <sup>9</sup> /L	1
<b>Hemoglobin level</b> <10g/dl or use of red cell growth factors	1
<b>Prechemotherapy leukocyte count</b> >11000/mm <sup>3</sup>	1
<b>BMI</b> (body mass index)>35 kg/m <sup>2</sup>	1

I pazienti ad alto rischio sono quelli con un punteggio maggiore o uguale a 3, quelli con punteggio fra 1 e 2 sono considerati a rischio intermedio e quelli che non hanno nemmeno un punto dello score sono considerati a basso rischio. Questo score è stato adottato da numerose linee guida comprese la ASCO [47] e La NCCN [48]. Le linee guida ASCO, NCCN e ESMO hanno infatti recentemente aggiornato le loro raccomandazioni riguardo alla profilassi trombotica nei pazienti oncologici ambulatoriali. In generale tutte sembrano concordi nell'affermare che sebbene esistano sottogruppi di pazienti oncologici ad alto rischio di sviluppare episodi di TEV, la bassa frequenza con cui questi si verificano nei pazienti oncologici ambulatoriali non giustifica l'esecuzione di una profilassi per TEV di routine in tutti i pazienti. Le linee guida raccomandano la profilassi nei pazienti ambulatoriali con mieloma multiplo che ricevono un regime con farmaci immunomodulatori (IMiD Talidomide, Lenalidomide) e affermano inoltre che un'ulteriore classe di pazienti oncologici ambulatoriali considerata ad alto rischio di sviluppare episodi di TEV possa beneficiare di questa profilassi. Le linee guida dell'ASCO, NCCN ed ESMO concordano nel raccomandare la profilassi trombotica in pazienti oncologici ambulatoriali altamente selezionati ad alto rischio [47,48,49].

Patient Population	ASCO[47]	NCCN[48]	ESMO[49]
All outpatients	Routine prophylaxis not recommended	Routine prophylaxis not recommended	Routine prophylaxis not recommended
Myeloma, receiving IMiD-based regimens	Aspirin or LMWH for low-risk and LMWH for high-risk patients is recommended	Aspirin for low-risk and LMWH or warfarin for high-risk patients is recommended	Consider LMWH, aspirin, or adjusted-dose warfarin (INR≈1.5)
High-risk outpatients	Consider LMWH prophylaxis on a case-by-case basis in highly select outpatients with solid tumors on chemotherapy	Consider patient conversation about risks and benefits of prophylaxis in Khorana score ≥3 population	Consider in high-risk ambulatory cancer patients. Predictive model may be used to identify patients clinically at high risk for VTE

Da tutto ciò emerge come recentemente siano aumentati gli sforzi per cercare di prevenire gli episodi sintomatici di TEV nei pazienti oncologici ambulatoriali, tuttavia una quantità non irrisoria di questi viene diagnosticata incidentalmente in presenza di un quadro sostanzialmente asintomatico, ma parimenti a quella sintomatica viene gestita con l'ospedalizzazione e quindi con un ampio utilizzo di risorse sanitarie. L'introduzione di questo score per la valutazione dei pazienti ad alto rischio potrebbe essere in grado di ridurre gli svantaggi derivanti dallo sviluppo di episodi di TEV, ridurre l'incidenza di tromboembolismo venoso sia sintomatico che incidentale, migliorare la qualità di vita del paziente e ridurre la spesa sanitaria in questi pazienti.

## 6. Conclusioni

Il riscontro di embolia polmonare incidentale è aumentato negli ultimi anni soprattutto grazie al miglioramento delle prestazioni nella diagnostica per immagini apportato dai macchinari TC multidetettori. La prevalenza in una popolazione generale di pazienti varia a seconda dell'apparecchiatura utilizzata, questa è ridotta in caso TC sequenziali o spirale a singolo detettore (0.5%-1.5%) mentre aumenta in caso di TC multidetettore (3.4%-5.7%) [28-32]. La tipologia della popolazione in esame ha inoltre un forte impatto sulla prevalenza, risultando aumentata in quegli studi che comprendevano pazienti con un'età superiore ai 50 anni, e/o ospedalizzati e/o affetti da una patologia tumorale. I pazienti oncologici rappresentano la stragrande maggioranza dei pazienti in cui avviene il riscontro incidentale di embolia polmonare, ciò è riferibile in parte alle potenzialità pro-trombotiche della neoplasia ma soprattutto al fatto che essi in molti casi necessitano di ripetute indagini TC per i diversi aspetti legati alla loro malattia. La prevalenza in questo tipo di pazienti varia da un 1.9% a 4.4% [3-7]. Per valutare l'eventuale esistenza di caratteristiche cliniche distintive dei pazienti con riscontro incidentale di embolia polmonare questi pazienti sono stati confrontati con altri pazienti oncologici senza episodi di embolia polmonare. Dall'analisi i pazienti con EPI sono risultati differire dall'altro gruppo per un'età media più avanzata, dall'avere in anamnesi un pregresso episodio di TEV, un intervento di chirurgia maggiore recente, (2 mesi) una storia di chemioterapia recente (<30gg) uno stadio avanzato, un basso performance status e un tipo istologico particolare di tumore: l'adenocarcinoma [9-11]. Dal confronto delle caratteristiche cliniche nei pazienti con EPI, e in quelli con embolia polmonare sintomatica, i risultati pur non essendo

univoci su tutti i parametri, hanno sostanzialmente rilevato un'omogeneità di questi due gruppi ossia la mancanza di caratteristiche distintive fra queste due categorie di pazienti. Le caratteristiche considerate comprendevano anche in questo caso, età, pregresso episodio di TEV, stadio e tipo di tumore (adenocarcinoma vs altri) chirurgia, chemioterapia, e ospedalizzazione. Riguardo alla localizzazione degli emboli nei casi di EPI ed embolia sintomatica gli studi non sembrano dimostrare una differente modalità di distribuzione nei due gruppi [34]. La storia naturale dei pazienti oncologici con EPI in termini di sopravvivenza globale, ricorrenza di episodi di TEV ed episodi di sanguinamento è stata confrontata sia rispetto ai pazienti oncologici senza TEV, sia rispetto a quelli con embolia polmonare o TVP sintomatica. Gli studi che confrontano i pazienti oncologici con EPI e quelli con embolia polmonare sintomatica, sempre riguardo a sopravvivenza globale, ricorrenza di TEV e sanguinamento indicano una sostanziale uguaglianza fra queste due categorie di pazienti. I risultati consentono di giungere a due conclusioni di fondo: la prima, è che i pazienti oncologici che hanno riscontro di TEV sintomatico possiedono una prognosi peggiore in termini di sopravvivenza globale rispetto ai pazienti oncologici in cui la diagnosi di TEV è esclusa, e la seconda è che i pazienti oncologici con TEV sia sintomatici che asintomatici possiedono una prognosi in termini di sopravvivenza globale del tutto comparabile. Questi studi verificano inoltre come anche la ricorrenza di episodi di TEV, sia paragonabile con quella dei pazienti con EPI [9-11] Queste evidenze portano quindi ad consigliare un trattamento simile degli episodi tromboembolici sia nei pazienti con TEV asintomatico che sintomatico. La terapia di entrambi i gruppi di pazienti infatti ad oggi si avvale del trattamento anticoagulante con LMWH [37,38]. I due gruppi in esame non differiscono inoltre per il verificarsi di complicanze

correlate alla terapia anticoagulante in termini di sanguinamenti maggiori. Il nostro studio ha coinvolto un gruppo di 15 pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di riscontro incidentale di embolia polmonare, tutti i pazienti sono risultati avere una malattia neoplastica di diverso tipo. Questa per un'alta percentuale dei soggetti si presentava con uno stadio avanzato o ancor più frequentemente metastatico al momento della suddetta diagnosi. Per la maggior parte di essi questa è inoltre avvenuta quando il paziente in regime ambulatoriale si sottoponeva a esami radiologici di tomografia computerizzata, acquisiti per la valutazione della risposta del paziente alla terapia alla quale era sottoposto. Solo in una minoranza dei casi questa era rappresentata da un intervento di chirurgia, mentre la terapia chemioterapica era quella più frequentemente rappresentata. Da queste considerazioni si evince come un'ampia parte del nostro campione sia rappresentata da pazienti oncologici ambulatoriali, con una malattia avanzata e sottoposti ad un trattamento di tipo chemioterapico. Tutte queste caratteristiche sono notoriamente associate allo sviluppo di episodi di TEV sintomatico e il loro riscontro nei pazienti con quadri di TEV asintomatico rafforza la convinzione che queste due categorie di pazienti siano del tutto sovrapponibili, nonostante l'apparente assenza di sintomi nei casi con EPI. I pazienti che vanno incontro a tale diagnosi, vengono nell'immediato ricoverati in reparti ospedalieri e sottoposti ad esami di valutazione del quadro embolico, come la scintigrafia quando disponibile, e comunque nella totalità dei casi viene loro indicata una terapia eparinica a base di LMWH. Successivamente per questi pazienti, viene attivato un programma di follow-up clinico strumentale per il controllo del fenomeno embolico e viene consigliato loro il proseguimento della terapia eparinica. Questi pazienti vedono perciò aumentare il numero di terapie ed esami a cui devono essere

sottoposti, e al contempo l'azienda ospedaliera è costretta ad un maggior dispendio di risorse sanitarie per la loro gestione. Al fine di prevenire queste svantaggiose conseguenze, le attuali linee guida oncologiche hanno aggiornato le loro raccomandazioni riguardo alla profilassi trombotica proprio nei pazienti oncologici ambulatoriali sottoposti ad un regime terapeutico chemioterapico. Queste non raccomandano una profilassi di routine a tutti i pazienti, ma consigliano che venga presa in considerazione nei pazienti valutati essere ad alto rischio. Per l'individuazione di questo tipo di pazienti, le linee guida hanno adottato uno score che permette di identificare i pazienti ad alto rischio e quindi di indicare la terapia anti trombotica ai pazienti che ne riceveranno beneficio. Tuttavia l'individuazione dei pazienti oncologici ambulatoriali in grado di sviluppare episodi sintomatici o asintomatici di TEV è ancora lontana dall'essere ottimale, ciò è vero soprattutto per quei pazienti che non rientrano nella categoria ad alto rischio, e quindi con un punteggio maggiore o uguale a 3 punti nello score di Khorana [39]. Molti studi attualmente in corso [39] si propongono di migliorare la capacità predittiva di questo score. Per prevenire sia gli episodi sintomatici che asintomatici di TEV in questa categoria di pazienti, e in particolar modo in quelli che non raggiungono un punteggio tale da essere indicati, in prima battuta, idonei a ricevere la profilassi antitrombotica si potrebbe instaurare un programma di controllo per lo sviluppo di questa condizione. Dai nostri risultati emerge che la stragrande maggioranza dei pazienti in cui è avvenuto il riscontro incidentale dell'evento embolico è risultata possedere in concomitanza una trombosi venosa profonda a livello dell'asse iliaco-femorale. Un programma di controllo che valuti questi pazienti con una visita e l'esecuzione di un esame ecodoppler degli arti inferiori comprendendo anche il distretto venoso iliaco-femorale potrebbe essere un buono strumento per prevenire

l'eventuale insorgenza di episodi di TEV sia sintomatici che asintomatici. Una possibile via di gestione di questi pazienti potrebbe essere dunque così riassunta: i pazienti oncologici ambulatoriali con malattia avanzata sottoposti ad un nuovo regime chemioterapico devono essere valutati tramite lo score per la stratificazione del rischio trombotico adottato dalle linee guida. Quando avviene il raggiungimento dello score per il quale è indicata la terapia antitrombotica, questa viene somministrata al paziente. Quando invece il paziente non raggiunge un punteggio dello score adeguato, potrebbe essere inserito in un programma di monitoraggio per lo sviluppo di trombosi venosa profonda, costituito da una visita clinica e dall'esecuzione di un esame Ecodoppler degli arti inferiori al fine di individuare la presenza o meno di questa. Nel caso in cui questa non fosse presente il paziente viene inviato al controllo successivo mentre nel caso in cui si rilevino elementi suggestivi di trombosi al paziente potrebbe essere indicata la terapia eparinica

## 7. Bibliografia

1. White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 107: i4–i8 (2003)
2. Dentali F, Ageno W, Becattini C *et al.* Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 125(6), 518–522 (2010).
3. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 240(1), 246–255 (2006).
4. Rita Larici A, Calandriello L, Maggi F, Torge M, Bonomo L. Prevalence of incidental pulmonary emboli in oncology patients. *Radiology* 245(3), 921–922 (2007).
5. Sebastian AJ, Paddon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism – an important secondary finding in oncology CT. *Clin. Radiol.* 61(1), 81–85 (2006).
6. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 189(1), 162–170 (2007).
7. Browne AM, Cronin CG, English C, NiMhuircheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J. Thorac. Oncol.* 5(6), 798–803 (2010).



8. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V *et al.* Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J. Clin. Oncol.* 24(30), 4928–4932 (2006).
9. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M *et al.* Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J. Thromb. Haemost.* 9(2), 305–311 (2011).
10. D'Izarn MS, Prim AC, Planquette B *et al.* Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J. Thromb Haemost.* 10(10), 2032–2038 (2012).
11. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J. Clin. Oncol.* 29(17), 2405–2409 (2011).
12. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR *et al.* Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer* 78(2), 161–166 (2012).
13. Font C, Farrús B, Vidal L *et al.* Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann. Oncol* 22(9), 2101–2106 (2011).

14. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, Goodman LR, Quickel RR, Lipchik RJ, et al. Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma* 56(4):727-33 (2004)
15. Spencer Netto F, Tien H, Ng J, Ortega S, Scarpelini S, Rizoli SB, Geerts W. Pulmonary emboli after blunt trauma: timing, clinical characteristics and natural history. *Injury* ;43(9): 1502-6. (2012)
16. Maria A, Guilpain P, Forestier A, Delhom E, Schiffman A, Riviere S, et al. Asymptomatic bilateral pulmonary embolism in Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir Rev* ;21(123):75-7 (2012)
17. Douma RA, Kamphuisen PW, Buller H: Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 7:585–596 (2010)
18. Lavorini et al.: Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: a multidisciplinary approach. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 8:75 (2013)
19. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 293:715–722 (2005)
20. Atul B. Shinagare et al : Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* ; 117(16): 3860–3866 (2011)
21. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost.* 87:1076–1077(2002)

- 22.** Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.*;87:575–579 (2002)
- 23.** Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venousthromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.*;166:458–464 (2006)
- 24.** Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.*;118:555–768. (2006)
- 25.** Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.*;326:1240–1245 (1992)
- 26.** Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* ;343:1846–1850 (2000)
- 27.** Pistolesi M: Pulmonary CT angiography in patients suspected of having pulmonary embolism: case finding or screening procedure? *Radiology* 256:334–337 (2010)
- 28.** Verschakelen JA, Vanwijck E, Bogaert J, Baert AL. Detection of suspected central pulmonary embolism with conventional contrast-enhanced CT. *Radiology* ;188:847–850 (1993)
- 29.** Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, Huang J, Rizk NW. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* ;208:209–215 (1998)

- 30.** Storto ML, Di CA, Guido F, et al. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *AJR Am J Roentgenol* ;184:264–7 (2005)
- 31.** Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, Huang J, Rizk NW. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* ;208:209–215 (1998)
- 32.** Winston CB, Wechsler RJ, Salazar AM, Kurtz AB, Spirn PW. Incidental pulmonary emboli detected at helical CT: effect on patient care. *Radiology* ;201:23–27 (1996)
- 33.** Ritchie G, McGurk S, McCreath C, Graham C, Murchison JT. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* ;62(6):536-40 (2007)
- 34.** Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case–control study. *Cancer Investigation.* ; 30(2):131–4. (2012)
- 35.** Dentali F, Vitale J, Nitti C, et al: Prognostic relevance of asymptomatic VTE in cancer patients. *J Thromb Haemost* 7:138, (suppl 2);abstr OC-MO-092 (2009)
- 36.** Agnelli G, Verso M, Mandalà M, Gallus S, Cimminiello C, Apolone G, Di Minno G, Maiello E, Prandoni P, Santoro A, Crinò L, Labianca R. A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism *Intern Emerg Med.* (2013)

- 37.** Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (ed 8), (2008)
- 38.** Khorana AA, Streiff MB, Farge D, Mandala M, Debourdeau P, Cajfinger F, Marty M, Falanga A, Lyman GH. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer:a consensus statement of major guidelines panels and call to action J Clin Oncol. Oct 10;27(29):4919-26 (2009)
- 39.** D.Lauretti, G. Gherarducci, R. Rolla , L. Faggioni , E.Neri, C. Bartolozzi A search engine for radiology reports Int J CARS 7 (Suppl 1 ):S469-S482 (2012)
- 40.**Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy
- 41.** Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. Clinicoecon Outcomes Res ;5:101–108 (2013)
- 42.** Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood ;116:5377–5382 (2010)
- 43.** Mandala M, Clerici M, Corradino I, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the ‘SEND0 experience.’ Ann Oncol ;23:1416–1421 (2012)

- 44.** Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol* ;87(Suppl 1):S82– 87. (2012)
- 45.** Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Int Emerg Med* ;7:291–292 (2012)
- 46.** George DJ, Agnelli G, Fisher W, et al. Venous thromboembolism (VTE) prevention with semuloparin in cancer patients initiating chemotherapy: benefit-risk assessment by VTE risk in SAVE-ONCO [abstract]. Presented at the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition; December 10–13, (2011)
- 47.** Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* ;31:2189–2204 (2013)
- 48.** Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2003. Available at: [NCCN.org](http://NCCN.org). (2013)
- 49.** Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* ;22(Suppl 6):vi85–92 (2011)











